

(新聞発表用)

[製剤：輸入]

1	販売名	フォリスチム注75 フォリスチム注150
2	一般名	フォリトロピンベータ（遺伝子組換え） follitropin beta (genetical recombination)
3	申請者名	日本オルガノン株式会社
4	成分・含量	フォリスチム注75： 1バイアル（0.5mL）中に遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン（フォリトロピンベータ（遺伝子組換え））75国際単位を含有する。 フォリスチム注150： 1バイアル（0.5mL）中に遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン（フォリトロピンベータ（遺伝子組換え））150国際単位を含有する。
5	用法・用量	フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常1日150又は225国際単位を4日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（通常75～375国際単位を6～12日間）、平均径16～20mmの卵胞3個以上を超音波断層法により確認した後、胎盤性性腺刺激ホルモンにより排卵を誘起する。
6	効能・効果	複数卵胞発育のための調節卵巣刺激
7	備考	取扱い区分：新有効成分含有医薬品 添付文書（案）は別紙として添付 輸入先国名：アイルランド，オランダ 製造業者名：オルガノンアイルランド社，オルガノン社 本剤は遺伝子組換え技術を応用して製造されるヒト卵胞刺激ホルモン製剤である。

添付文書(案)

年 月作成(第1版)

貯法
しゃ光、2～8℃で保存

遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン

日本標準商品分類番号
872413

生物由来製品、指定医薬品

	フォリスチム注 75	フォリスチム注 150
承認番号		
薬価収載	未収載	未収載
販売開始	未販売	未販売
国際誕生	1996年5月	1996年5月

使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

フォリスチム[®]注 75
 フォリスチム[®]注 150
 Follistim[®] Injection

フォリトロピンベータ (遺伝子組換え)

【警告】

本剤の投与に引き続き、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、血栓塞栓症等を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 卵巣、乳房、子宮、下垂体又は視床下部に腫瘍のある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性を促すおそれがある。]
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
3. 診断の確定していない不正出血のある患者 [悪性腫瘍の疑いがある。]
4. 本剤の成分に対し過敏症のある患者
5. 多嚢胞性卵巣症候群に起因しない卵巣嚢胞又は卵巣腫大のある患者 [卵胞刺激作用によりその症状を悪化させることがある。]

【組成・性状】

1. 組成

本剤は遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン(フォリトロピンベータ)の注射液剤であり、1バイアル0.5 mL中に下記成分を含有する。

販売名	成分名	含量	添加物
フォリスチム注 75	フォリトロピンベータ (遺伝子組換え)	75 国際単位	L-メチオニン 0.25 mg ポリソルベート 20 0.1 mg クエン酸ナトリウム
フォリスチム注 150		150 国際単位	等張化剤 pH 調節剤

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。セルバンク作製時において、ウシの血清由来成分(ウシ胎児血清)、また製造工程において、ウシの血清由来成分(ウシ胎児血清、ウシトランスフェリン)、ブタの膵臓由来成分(ブタインスリン)を培地成分として使用している。

2. 製剤の性状

無色澄明の注射液、pH: 6.5～8.0、浸透圧比: 1.0～1.2 (生理食塩液に対する比)

【効能又は効果】

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激

【用法及び用量】

フォリトロピンベータ(遺伝子組換え)として通常1日150又は225国際単位を4日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し(通常75～375国際単位を6～12日間)、平均径16～20 mmの卵胞3個以上を超音波断層法により確認した後、胎盤性性腺刺激ホルモンにより排卵を誘起する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- ・本剤の使用に際しては十分な経過観察(超音波断層法による卵胞計測、血清エストラジオール検査等)が必要である。
- ・卵巣過剰刺激症候群を防止するため上記経過観察に加えて自覚症状や臨床所見についても観察を十分に行い、腹痛、呼吸困難、乏尿などの自覚症状並びにヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留などの臨床所見を認める場合は、速やかに安静及び補液等の適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。
- ・これまでの治療経験及び患者特性(年齢、多嚢胞性卵巣症候群など)を考慮して、卵巣の反応性が高く卵巣過剰刺激症候群の発現が懸念される場合の初期投与量は低用量とし、卵巣過剰刺激症候群発現の恐れがある場合には、胎盤性性腺刺激ホルモンの投与を中止すること。

〔使用上の注意〕

1. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、調節卵巣刺激法に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。

(2) 患者の選択

本剤の投与開始前に、患者の婦人科的及び内分泌学的検査を十分に行うこと。検査には配偶者の受精能検査も含まれる。また、妊娠初期の患者を除外するために慎重な検査を行うこと。

1) 対象患者

本剤を用いた複数卵胞発育のための調節卵巣刺激は、これ以外の医療行為によっては妊娠成立の見込みがないと判断されるものを対象とすること。卵管性不妊症で薬物療法並びに卵管形成術で治療不可能と思われる患者、乏精子症で他の方法で妊娠不可能と判断される場合、免疫性不妊症、原因不明不妊症等が対象となる。

2) 対象外患者

妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、原発性卵巣不全又は非性腺内分泌障害（甲状腺、副腎又は下垂体疾患等）が認められる場合は本治療の対象から除外すること。

(3) 性腺刺激ホルモンを用いた不妊治療では多胎妊娠の頻度が高くなるのでその旨をあらかじめ患者に説明すること。

(4) 特に体外受精・胚移植等の生殖補助医療を受ける不妊女性では卵管異常がしばしば認められ、子宮外妊娠の可能性が高くなる。超音波断層法による子宮内妊娠の初期確認が重要である。

(5) 生殖補助医療を受ける女性の流産率は一般女性より高いのでその旨を患者に十分説明すること。

(6) 生殖補助医療後の先天異常の発生率は、自然受胎後に比べわずかに高いとの報告がある¹⁻³⁾。

(7) 卵巣過剰刺激

1) 本剤の投与に引き続き、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、次の点に留意し、異常が認められた場合には直ちに本剤及び胎盤性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止すること（「3. 副作用 (1) 重大な副作用 1)」の項参照）。

①患者の自覚症状の有無：

卵巣過剰刺激症候群発現初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐がある。また、卵巣過剰刺激症候群の症例において、腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、下痢を含む胃腸症状、呼吸困難及び乏尿等の症状が報告されている。

②急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候）

③卵巣腫大の有無：内診の他、超音波検査、血清エストラジオール値検査等を行うこと。

<超音波検査>治療開始前及び治療中に定期的な超音波断層法による卵胞発育検査等を行うこと。卵胞数の過多又は卵巣過剰刺激は超音波検査で確認できる。

<血清エストラジオール値検査>エストラジオール値が急激に上昇（2倍以上の増加が2～3日間継続し、極めて高値に達する等）することがあるので注意すること。

④臨床所見：卵巣過剰刺激症候群の患者では血液量減少、血液濃縮、電解質平衡障害、腹水、腹腔内出血、胸水、水胸症、急性肺窮迫、血栓塞栓症が発現する可能性がある。

卵巣過剰刺激症候群は妊娠すると、より起こり易く、より重度に、より持続的になる。それゆえ、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤投与後少なくとも2週間は患者を観察すること。卵巣過剰刺激症候群は本剤投与中止後に発現し、急速に進行して、治療後約7～10日目にピークになることが最も多い。通常、卵巣過剰刺激症候群は月経開始とともに自然に解消する。もし胎盤性性腺刺激ホルモン製剤投与前に卵巣過剰刺激症候群が発生する徴候があれば、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤投与を控えること。

本剤の投与期間中に卵巣が異常に腫大していることがわかった場合には、その治療周期での胎盤性性腺刺激ホルモン製剤の投与を控えること（<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照）。これにより卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性が減少する。

2) 患者に対しては、あらかじめ次の点を説明すること。

①卵巣過剰刺激症候群を引き起こすことがあり、急速に進行して入院加療等が必要な重篤な事象になることがある。

②急激な体重の増加又は腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐等の自覚症状が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。

(8) 多剤療法を受けた不妊症患者で、卵巣その他生殖器官の良性並びに悪性腫瘍の発現が報告されている^{4,5)}。不妊症患者へのゴナドトロピン投与とこれら腫瘍の発現リスクとの因果関係は証明されていない⁶⁻⁸⁾。

(9) 個人及び家族の既往歴、重度の肥満（肥満指数 $>30\text{kg/m}^2$ ）又は血栓形成傾向等の一般的高リスクを有する女性では卵巣過剰刺激症候群が認められなくてもゴナドトロピン治療により静脈・動脈血栓塞栓症のリスクが高くなるおそれがある。これらの女性では体外受精治療による有益性と危険性を考えること。なお妊娠そのものにおいても血栓症のリスクは高くなる。

(10) 本剤の製造工程において使用しているストレプトマイシン及びネオマイシンが微量に残存している可能性がある。これらの成分に感受性を持つ患者に対し過敏症を引き起こす可能性があるため、投与を避けること。

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クエン酸クロミフェン	卵胞反応が増強することがある。	視床下部レベルで内因性エストロゲンと競合的に受容体と結合し、GnRH 及び LH、FSH の分泌を促進する。
ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬（GnRH アゴニスト）	卵胞反応を減弱することがある。十分観察し本剤を増量する等注意すること。	下垂体の脱感作により卵胞反応が減弱する。
胎盤性性腺刺激ホルモン（hCG）	卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある（「3. 副作用（1）重大な副作用 1）」の項参照）。	血管透過性が亢進される。

3. 副作用

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で調査症例 1,044 例中 79 例（7.6%）に 99 件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群 47 件（4.5%）、注射部疼痛 8 件（0.8%）、腹部膨満 7 件（0.7%）、腹痛 5 件（0.5%）等であった。また、国内臨床試験において、調査症例 153 例中 21 例（13.7%）に 29 件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群 9 件（5.9%）、腹部膨満 4 件（2.6%）、卵巣疾患 3 件（2.0%）、腹水 3 件（2.0%）等であった。

(1) 重大な副作用（外国臨床試験の結果を含む）

- 1) 卵巣過剰刺激症候群（4.5%）：本剤の投与に引き続き、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水の貯留を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。重度の卵巣過剰刺激症候群が発生した場合は本剤及び胎盤性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止し、患者を入院させて、安静にし、水分と電解質の管理を行い、必要に応じ鎮痛薬を投与する。腹腔、胸腔、心嚢への体液損失に関連した血液濃縮を引き起こすことがあるので、次の項目を毎日 1 回以上検査すること。

- 1) 水分の摂取量と排泄量
- 2) 体重
- 3) ヘマトクリット値
- 4) 血清及び尿中電解質
- 5) 尿の比重
- 6) BUN とクレアチニン
- 7) 総蛋白量及びアルブミン・グロブリン比
- 8) 血液凝固能試験
- 9) 心電図による高カリウム血症のモニタリング
- 10) 腹囲

卵巣過剰刺激症候群は卵巣損傷のリスクを増大させるが、肺窮迫又は心タンポナーデ等の処置を必要としない限り、腹水、胸水及び心膜水を除去しないこと。骨盤検査は卵巣嚢胞を破裂させ、腹腔内出血に至ることがあるので、避けること。もし出血が発生し外科的処置が必要な場合は出血を管理し、可能な限り多くの卵巣組織を維持すること。排卵後に過度の卵巣腫大が認められた患者では、卵巣嚢胞破裂による腹腔内出血の危険性があるので、性交を禁止するよう指示すること。

卵巣過剰刺激症候群の管理は、急性期、慢性期、回復期に分けられる。

<急性期>血管内容積が間質腔へ流出することによって起こる血液濃縮を防ぎ、血栓塞栓障害や腎臓損傷のリスクを最小限に抑えること。血管内容積の減少を許容可能な範囲に維持した上で、電解質を正常化させること。欠損した血管内容積を完全に補正することにより、間質腔の体液貯留が許容不可能なまで増加することがある。一定量の補液、電解質、ヒト血清アルブミンの点滴及び水分の摂取量と排泄量の厳密なモニタリングにより管理すること。高カリウム血症に関するモニタリングも行うこと。

<慢性期>急性期の患者を安定化させた後、カリウム、ナトリウム、水分を厳しく制限し、間質腔の過剰な体液の蓄積を抑えること。

<回復期>間質腔の体液が血管内へ戻ることにより、ヘマトクリット値の低下や水分摂取に伴わない尿排泄量の増加が観察される。腎臓において間質腔の体液排泄能力が低下すると、末梢又は肺の浮腫が発生することもある。回復期では、肺の浮腫に対処するために必要であれば利尿薬を使用してもよい。

なお、利尿薬は血管内容積の減少を促進することがあるので、回復期以外は使用を避けること。

- 2) 血栓塞栓症（頻度不明^(注)）：血栓塞栓症が起こることがある。
- 3) 流産（0.4%）、子宮外妊娠（0.2%）、多胎妊娠（頻度不明^(注)）
- 4) アレルギー反応（頻度不明^(注)）

(2) その他の副作用（外国臨床試験の結果を含む）

	副作用頻度		
	頻度不明 ^{注)}	0.5～1%未満	0.5%未満
消化管		腹痛	下腹部痛
女性生殖器			卵巣疾患
投与部位	挫傷、発赤、腫脹、かゆみ	注射部疼痛	
その他		腹部膨満	腹水

注) 自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと〔妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。〕。

5. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は皮下又は筋肉内注射にのみ使用すること。
- (2) 投与部位：繰り返し注射する場合は同一部位を避けること。
- (3) 投与时：注射部位の疼痛及び漏出を予防するため、ゆっくり投与すること。
- (4) 使用時：バイアル開封後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。
- (5) 筋肉内注射時：
 - 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。
 - 1) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
 - 2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き部位をかえて注射すること。

〔薬物動態〕

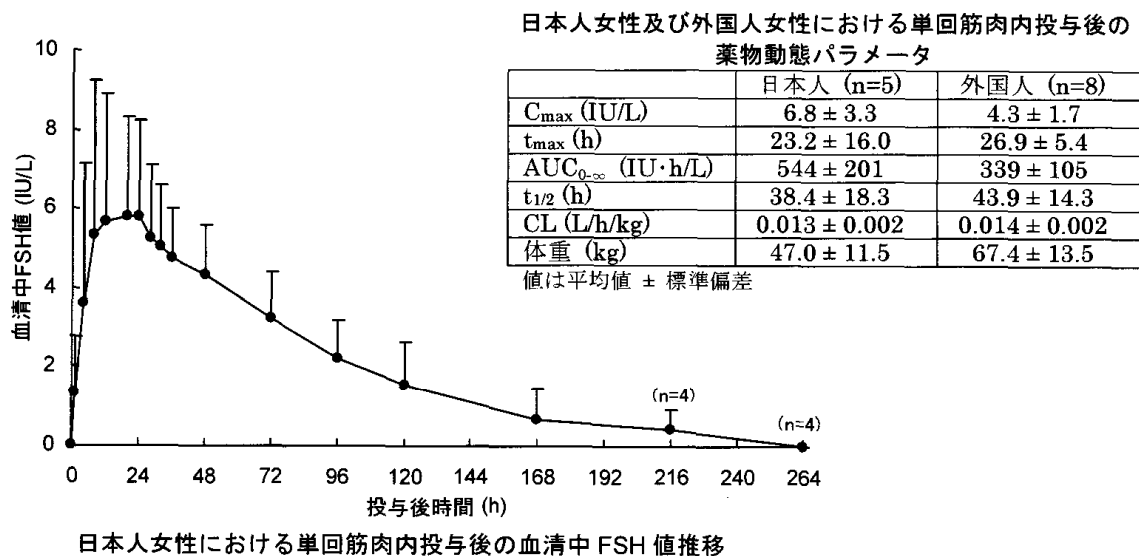
血中濃度推移

内因性ゴナドトロピン欠乏の健康な日本人女性及び外国人女性に本剤 300 国際単位を単回筋肉内投与した後の、日本人女性における血清中 FSH 値推移を下図に、日本人女性及び外国人女性における薬物動態パラメータを下表に示した。

また、日本人女性（体重 40.7 ± 10.6 kg）に 75、150 及び 225 国際単位を 1 週間ごと反復漸増投与した場合、最低血清中 FSH 値はそれぞれ 6.2 ± 1.4 、 13.1 ± 5.2 、 20.3 ± 7.2 IU/L であり、投与量に比例して増加した⁹⁾。

外国人データでは高用量経口避妊薬投与によるゴナドトロピン抑制下の健康な女性に本剤 75、150 及び 225 国際単位を 7 日間反復皮下投与あるいは 150 国際単位を 7 日間反復筋肉内投与した場合、投与 5 日目より定常状態に達し、この時の最低血清中 FSH 値はそれぞれ 3.34 ± 0.37 IU/L（体重 65.9 ± 4.2 kg）、 6.57 ± 0.71 IU/L（体重 64.2 ± 4.7 kg）、 10.50 ± 1.68 IU/L（体重 61.4 ± 7.3 kg）、 6.09 ± 0.84 IU/L（体重 64.8 ± 7.1 kg）であった¹⁰⁾。また外国人データでは高用量経口避妊薬投与によるゴナドトロピン抑制下の健康な女性に本剤 300 国際単位を皮下あるいは筋肉内投与した場合、両投与経路で薬物動態はほぼ同様であり、バイオアベイラビリティは約 77%であった¹¹⁾。

血清中 FSH 値は、外国人女性と比較し日本人女性で高値を示す傾向が認められ、体重の差に起因するものと考えられた^{12,13)}。



〔臨床成績〕

本剤の国内臨床試験は、体外受精・胚移植（卵細胞質内精子注入法を含む）により妊娠の可能性のある不妊女性 153 例を対象として、本剤の投与を 1 日 150 又は 225 国際単位として 4 日間皮下投与し、その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し、平均径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上確認された場合に胎盤性性腺刺激ホルモンを投与する非盲検非対照試験で実施された。その結果、平均径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上確認され採卵が実施された 149 例における採卵数は 12.7 ± 9.6 個（平均値±標準偏差）であり、胚移植実施 12～18 週間後における妊娠継続率は本剤投与例の 22.9%（35/153 例）であった¹⁴⁾。

同様の試験デザインで実施された外国臨床試験（本剤投与例 118 例）では、採卵実施例 112 例における採卵数は 11.7 ± 6.7 個（平均値±標準偏差）であり、胚移植実施 12～18 週間後における妊娠継続率は本剤投与例の 26.3%（31/118 例）であった¹⁵⁾。

また、ヒト尿由来卵胞刺激ホルモン製剤との比較試験の結果、本剤群は有意に総投与量が少なく、投与期間が短かった¹⁶⁾。

〔薬効薬理〕

FSH 受容体結合能及びアロマトラーゼ活性化作用^{17, 18)}

仔ウシ精巣膜の FSH 受容体標本への下垂体由来ヒト FSH (¹²⁵I-hFSH) 結合を濃度依存的に阻害し、FSH 受容体に対する結合親和性を示した。幼若ラットのセルトリ細胞及び顆粒膜細胞のアロマトラーゼを濃度依存的に活性化し、性ステロイド代謝を亢進させた。なお、これらの FSH 受容体結合能及びアロマトラーゼ活性化作用は、ヒト尿由来卵胞刺激ホルモン製剤と同等であった。

卵胞発育促進及び卵巣重量増加作用

下垂体切除幼若ラットで卵巣内エストラジオール含量の増加を伴う卵胞径の増大や卵胞数の増加等の卵胞発育促進作用とともに、卵巣重量の用量依存的な増加作用が認められた¹⁹⁾。また、卵巣重量の増加作用は、ヒト尿由来卵胞刺激ホルモン製剤と同等であった¹⁷⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）

follitropin beta (genetical recombination)

本質：ヒト胎盤に由来するヒト胎盤性性腺刺激ホルモン α -サブユニットゲノム DNA 及びヒト下垂体卵胞刺激ホルモン β -サブユニットゲノム DNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される、92 個のアミノ酸残基 (C₄₃₇H₆₈₂N₁₂₂O₁₃₄S₁₃; 分子量: 10,206) をもつ α -サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基 (C₅₃₈H₈₃₃N₁₄₅O₁₇₁S₁₃; 分子量: 12,485) をもつ β -サブユニットからなる糖たん白質(分子量: 約 35～45 kD; 二本鎖型)

性状：白色の粉末、又は塊である。

〔包装〕

フォリスチム注 75 10 バイアル

フォリスチム注 150 10 バイアル

〔主要文献〕

- 1) Hansen, M. et al.: N. Engl. J. Med. **346**, 725 (2002)
- 2) Bonduelle, M. et al.: Hum. Reprod. **17**, 671 (2002)
- 3) Peschka, B. et al.: Hum. Reprod. **14**, 2257 (1999)
- 4) Parazzini, F. et al.: Gynecol. Oncol. **68**, 226 (1998)
- 5) Burkman, R.T. et al.: Fertil. Steril. **79**, 844 (2003)
- 6) Kashyap, S. et al.: Obstet. Gynecol. **103**, 785 (2004)
- 7) Brinton, L.A. et al.: Obstet. Gynecol. **103**, 1194 (2004)
- 8) Brinton, L.A. et al.: Hum. Reprod. **19**, 2005 (2004)
- 9) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 10) Voortman, G. et al.: Fertil. Steril. **73**, 1187 (2000)
- 11) Mannaerts, B. et al.: Hum. Reprod. Update **2**, 153 (1996)
- 12) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 13) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 14) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 15) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 16) Out, H.J. et al.: Hum. Reprod. **10**, 2534 (1995)
- 17) de Leeuw, R. et al.: Mol. Hum. Reprod. **2**, 361 (1996)
- 18) Mannaerts, B. et al.: Endocrinology **129**, 2623 (1991)
- 19) Mannaerts, B. et al.: Biol. Reprod. **51**, 72 (1994)

〔文献請求先〕

日本オルガノン株式会社 メディカルインフォセンター
〒530-0003 大阪市北区堂島 1-6-20

〔製造元〕

オルガノンアイルランド社 (アイルランド)
オルガノン社 (オランダ)

〔輸入販売元〕

日本オルガノン株式会社
大阪市北区堂島 1-6-20
電話 06 (6347) 9900 (代表)

(新聞発表用)

輸入

1	販 売 名	アデノスキャン注 60mg アデノスキャン注 90mg
2	一 般 名	アデノシン
3	申 請 者 名	第一サントリーファーマ株式会社
4	成 分・分 量	アデノスキャン注 60mg 1バイアル中、アデノシンとして 60mg アデノスキャン注 90mg 1バイアル中、アデノシンとして 90mg
5	用 法・用 量	1分間当たりアデノシンとして 120 μ g/kg を 6分間持続静脈内投与する (アデノシン総投与量 0.72mg/kg)
6	効 能・効 果	十分に運動負荷をかけられない患者において心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断を行う場合の負荷誘導
7	備 考	輸入先国名：米国 製造業者名：Fujisawa Healthcare, Inc. 本剤は心臓疾患診断補助剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付

心臓疾患診断補助剤

貯法	室温保存
使用期限	外装に記載

日本標準商品分類番号	87799
------------	-------

指定医薬品、処方せん医薬品*

アデノスキャン®注60mg
アデノスキャン®注90mg

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
再審査結果	
国際誕生	

Adenoscan®

(アデノシン注)

*注意：医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 本剤投与により下記の副作用等が発現するおそれがあるので、蘇生処置ができる準備をしておくこと。負荷試験中（本剤投与開始から心筋シンチグラフィ施行終了時まで）は血圧及び心電図の継続した監視を行い、注意深く患者を観察すること。また、検査の継続が困難と判断した場合には検査を中断し、本剤投与中であれば直ちに投与を中止すること。
 - 致死的心停止、心室頻拍、心室細動、非致死性心筋梗塞を発現することがある。特に不安定狭心症患者では、その危険性が增大するおそれがあるので、薬物治療によっても安定化しない不安定狭心症の患者には投与しないこと。
 - 房室ブロックが発現することがある。特に房室ブロックを有している患者では、症状が増悪するおそれがある。
 - 過度の血圧低下を起こすことがある。特に交感神経機能異常、狭窄性心臓弁疾患、心膜炎や心膜滲出、脳血流不全を伴う狭窄性頸動脈疾患、未処置の循環血液量減少等の患者では症状が増悪するおそれがある。
 - 呼吸困難が発現することがある。特に慢性閉塞性肺疾患（肺気腫、慢性気管支炎等）のある患者ではその危険性が增大するおそれがあり、負荷試験後の回復期間も含め、注意深く観察すること。
- 喘息等の気管支攣縮性肺疾患のある患者、その既往のある患者あるいはその疑いのある患者に本剤が投与された場合、呼吸停止を含む重篤な呼吸障害を発症することがあるので、これらの疾患に関する病歴調査を必ず行い、疑わしい場合は本剤を投与しないこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 薬物治療によっても安定化しない不安定狭心症の患者
[刺激伝導系抑制作用及び陰性変力作用が増強され、症状が増悪するおそれがある]
- Ⅱ度又はⅢ度房室ブロックのある患者（人工ペースメーカーが装着されている患者を除く）
[「警告」の項参照。]
- 洞不全症候群又は症候性の著しい洞性徐脈のある患者（人工ペースメーカーが装着されている患者を除く）
[刺激伝導抑制作用により、症状が増悪するおそれがある]
- QT延長症候群の患者
[刺激伝導抑制作用により、徐脈が発現した場合、Torsades de pointesを惹起させるおそれがある]
- 高度な低血圧のある患者
[末梢血管拡張作用により、症状が増悪するおそれがある]
- 代償不全状態にある心不全の患者
[陰性変力作用により心不全の急性増悪をきたすおそれがある]
- 喘息等の気管支攣縮性肺疾患のある患者、その既往のある患者あるいはその疑いのある患者
[「警告」の項参照。]
- アデノシンに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

- 組成
アデノスキャン注は、1バイアル中に下記の成分を含有する。

成分		アデノスキャン注 60mg 1バイアル(20mL)中の 含量	アデノスキャン注 90mg 1バイアル(30mL)中の 含量
有効成分	アデノシン	60mg	90mg
添加物	塩化ナトリウム	180mg	270mg

- 製剤の性状
本剤は無色澄明の注射液で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。
pH：4.5～7.5
浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

十分に運動負荷をかけられない患者において心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断を行う場合の負荷誘導

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

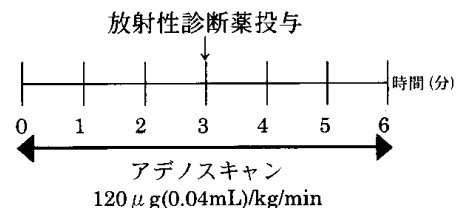
本剤の国内承認前の臨床試験成績は²⁰¹Tlを使用した成績である。

【用法・用量】

1分間当たりアデノシンとして120µg/kgを6分間持続静脈内投与する（アデノシン総投与量0.72mg/kg）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤は原液のまま使用し、インフュージョンポンプ等により持続静脈内投与すること。また、本剤が体内に急速に注入されることを防ぐために、本剤及び放射性診断薬は別々の投与経路を確保することが望ましい。
- 本剤の持続静脈内投与開始3分後に放射性診断薬を静脈内投与する。本剤の持続静脈内投与は放射性診断薬投与時も継続し、合計6分間行うこと。
- 本剤を急速に静脈内投与するとⅡ度又はⅢ度房室ブロック、徐脈及び血圧低下等の発現が増強するおそれがあるので、投与時間を遵守すること。



【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 不安定狭心症の患者
[薬物治療により安定化しない不安定狭心症の患者には投与しないこと。「警告」及び「禁忌」の項参照]
- 2) 心筋梗塞急性期の患者
[本剤の刺激伝導抑制作用及び陰性変力作用により、症状の悪化又は不整脈を発現するおそれがある。]
- 3) I度房室ブロックや脚ブロックのある患者
[伝導障害をさらに悪化させるおそれがある。]
- 4) 心房細動や心房粗動のある患者及び副伝導路のある患者
[状態が増悪するおそれがある。]
- 5) 交感神経機能異常、狭窄性心臓弁疾患、心膜炎や心膜滲出、脳血流不全を伴う狭窄性頸動脈疾患、循環血液量減少未処置の患者
[過度の血圧低下を来すおそれがある。「警告」の項参照。]
- 6) 慢性閉塞性肺疾患の患者（肺気腫、慢性気管支炎等）
[「警告」の項参照。]
- 7) 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の使用は心筋シンチグラフィ施行時に限ること。
- 2) 本剤投与前に患者の病歴を確認し、薬剤負荷心筋シンチグラフィの実施可否について判断するとともに、検査実施中に何らかの異常を認めた場合には速やかに訴えるように患者に指導すること。
- 3) 本剤投与開始から心筋シンチグラフィ施行終了時まで、血圧、心拍数、心電図及び自他覚所見等の観察を注意深く行うこと。また、負荷を行う検査室には除細動器を含めた救急備品を準備すること。
- 4) 胸痛、房室ブロック、不整脈等が出現し、検査の継続が困難と判断した場合には検査を中断し、本剤投与中であれば直ちに投与を中止すること。必要に応じてアミノフィリン静脈内投与、硝酸舌下投与等の処置を行うこと。
- 5) 本剤の末梢血管拡張作用により過度の血圧低下を発現することがあるので、検査の継続が困難と判断した場合には検査を中断し、本剤投与中であれば直ちに投与を中止すること。なお、承認前の国内臨床試験では収縮期血圧 80mmHg 未満の患者は対象から除外とした。また、国内臨床試験で 120 µg/kg/min を投与された症例のうち 36.3% (120/331) で 20mmHg 以上の収縮期血圧の低下を認めた。
- 6) 本剤投与により血圧（収縮期及び拡張期）が上昇することがあるので、本剤投与開始から投与終了まで注意深く血圧を監視すること。
- 7) 重篤な呼吸障害が発現した場合は直ちに本剤の投与を中止すること。
- 8) 有害事象の発現はジピリダモールにより増強されることから、これらの薬剤を投与されている患者に本剤を投与する場合は、12時間以上の間隔をあけること。[「相互作用」の項参照。]
- 9) 本剤の負荷誘導作用はメチルキサンチン類（カフェイン、テオフィリン、アミノフィリン）により拮抗されるので、これらの薬剤を投与されている患者に本剤を投与する場合は、12時間以上の間隔をあけること。[「相互作用」の項参照。]
- 10) 患者にはコーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、チョコレート等カフェインを含む飲食物は検査の12時間前から摂取しないよう指示すること。また、検査の2時間前から食事や喫煙をやめるように指示すること。[「相互作用」の項参照。]

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジピリダモール	完全房室ブロック、心停止等が発現することがある。ジピリダモールの投与を受けた患者に本剤を投与する場合には少なくとも12時間の間隔をおく。もし完全房室ブロック、心停止等の症状が現れた場合は本剤の投与を中止する。	ジピリダモールは体内でのアデノシンの血球、血管内皮や各臓器での取り込みを抑制し、血中アデノシン濃度を増大させることによりアデノシンの作用を増強する。
メチルキサンチン類 カフェイン テオフィリン アミノフィリン	メチルキサンチン類によりアデノシンによる冠血流速度の増加及び冠血管抵抗の減少を抑制し、虚血診断に影響を及ぼすことがある。メチルキサンチン類を投与されている患者に本剤を投与する場合は12時間以上の間隔をあける。	メチルキサンチン類はアデノシン受容体に拮抗するため、アデノシンの作用を減弱させる。

4. 副作用

副作用発生状況の概要

承認前の臨床試験で総症例 436 例中報告された副作用は 269 例 (61.7%) で、主な副作用は、胸痛、心窩部不快感等の胸部症状 31.2% (157 件、136 例)、潮紅、熱感等 16.7% (85 件、73 例)、血圧低下 11.9% (54 件、52 例)、ST 低下 7.6% (34 件、33 例)、房室ブロック 6.4% (34 件、28 例)、心室性期外収縮 3.4% (18 件、15 例)、上室性期外収縮 2.8% (13 件、12 例)、QT 延長 4.1% (18 件、18 例)、頭痛・頭重感等 6.4% (29 件、28 例)、呼吸困難 6.4% (32 件、28 例) 等であった。

海外で承認前から承認後に行われた大規模試験で総症例 25663 例中報告された副作用は 20431 例 (79.6%) で、主な副作用は潮紅 34.7% (8905 件)、胸痛 33.8% (8675 件)、息切れ・呼吸困難 32.4% (8316 件)、頭痛 13.1% (3369 件)、喉・首・顎の不快感 9.8% (2525 件)、胃腸不快感 9.8% (2508 件)、頭のふらつき・めまい 7.1% (1810 件)、房室ブロック 6.5% (1675 件) 等であった。

1) 重大な副作用

- (1) 心停止 (0.1%未満^{注1)})、心室頻拍 (0.1%未満^{注1)})、心室細動 (0.1%未満^{注1)})、心筋梗塞 (0.1%未満^{注1)}) : これらの副作用が認められることがあるので、負荷試験中（本剤投与開始からシンチグラフィ施行終了時まで）は心電図の継続した監視を行うこと。また、蘇生処置ができる準備をしておくこと。
- (2) 過度の血圧低下 (11.9%) : 過度の血圧低下が認められることがあるので、本剤投与開始から投与終了まで注意深く血圧を監視すること。検査の継続が困難と判断した場合には検査を中断し、本剤投与中であれば直ちに投与を中止すること。
- (3) 洞房ブロック (0.5%)、完全房室ブロック (0.2%) : 洞房ブロック及び完全房室ブロックが認められることがあるので、本剤投与開始から心筋シンチグラフィ施行終了時まで注意深く心電図を監視すること。検査の継続が困難と判断した場合は検査を中断して、本剤投与中であれば投与を中止すること。必要に応じてアミノフィリン静脈内投与を行うこと。
- (4) 呼吸障害 (0.1%未満^{注1)}) : 呼吸停止に至る重篤な呼吸障害が認められることがあるので、本剤投与開始か

ら心筋シンチグラフィ施行終了時まで注意深く患者を観察すること。重篤な呼吸障害が発現した場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

- (5) 肺浮腫 (0.1%未満^{注1)}) : 肺浮腫が認められることがあるので、本剤投与開始から心筋シンチグラフィ施行終了時まで注意深く患者を観察すること。重篤な肺浮腫が発現した場合は直ちに本剤の投与を中止すること。
- (6) 脳血管障害 (頻度不明^{注2)}) : 脳血管障害が認められることがあるので、本剤投与開始から心筋シンチグラフィ施行終了時まで注意深く患者を観察すること。脳血管障害の発現が疑われた場合は、直ちに本剤の投与を中止すること。

注1) 海外の大規模臨床試験に基づく。

注2) 海外の市販後の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

2) その他の副作用

副作用発現頻度				
[国内の承認前の臨床試験、海外大規模臨床試験及び市販後の結果]				
発現率 種類	30%以上	5%~30% 未満	0.1%~5%未満	0.1% 未満
循環器	胸痛・胸部不快感・心窩部不快感	血圧低下、ST-T変化、房室ブロック	胸部・心窩部圧迫感、洞停止、徐脈、頻脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心房細動、洞房ブロック、脚ブロック、動悸、血圧上昇、QT延長、QRS幅拡大、冠動脈攣縮	
呼吸器	息切れ・呼吸困難		頻呼吸	咳、鼻炎、気管支攣縮
過敏症			皮疹	紅斑
精神・神経系		めまい等	あくび、不安・神経過敏、異常感覚	振戦、傾眠
消化器		胃腸不快感	口渇、腹痛、腹部不快感、嘔気・嘔吐、嚥下困難	歯痛
血液			赤血球減少、白血球増加、白血球減少、血小板増加、血小板減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値低下	
肝臓			ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇	
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇	
全身	潮紅	熱感、頭痛・頭重感、喉・首・顎の不快感	倦怠感、無力症、気分不良、背部痛、背部不快感、上肢不快感、下肢不快感、発汗・冷汗、異常感	
その他			眼のかすみ、鼻腔・口内異常感覚、耳痛、味覚倒錯、総コレステロール上昇、総コレステロール減少、CK (CPK) 上昇	弱視、眼痛

5. 高齢者への投与

海外において加齢とともに房室ブロック、血圧低下、不整脈、ST-T 変化の発現率が漸増することが報告されているので、本剤投与開始から心筋シンチグラフィ施行終了時まで注意深く心電図及び血圧を監視すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤の負荷心筋シンチグラフィによる診断の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

本剤の過量投与により有害事象が発現した場合でも、アデノシンの半減期は 10 秒未満であることから、投与を終了あるいは中止すれば速やかに回復することが考えられる。しかし、本邦及び米国において、わずかながら遅延性あるいは持続性の症状発現も認められている。その場合の処置としてはアデノシン受容体拮抗作用のあるアミノフィリンを静脈内投与する。

9. 適用上の注意

調製方法

- 1) 本剤は注射用液剤としてバイアルに充填されており、原液のまま使用すること。
- 2) 薬剤負荷開始とともに本剤が確実に静脈内に注入されるように、予め本剤を投与経路 (チューブ内) に充填しておくこと。

[薬物動態]

1. 血中動態

健常成人男子にアデノシンの 60~140 µg/kg/min を 6 分間で持続静脈内投与したところ、いずれの用量でもアデノシン投与群の血漿中アデノシン濃度は生理食塩液投与群と差は認められなかった。アデノシンの細胞への取り込み及び代謝が非常に速いため、静脈血中の内因性アデノシン濃度には殆ど影響を及ぼさなかったものと推察された。アデノシンをヒト血液に加えた際の *in vitro* における血液及び血漿からの消失半減期はそれぞれ 10 秒¹⁾ 及び 1 秒前後²⁾ と、非常に早く消失することが報告されている。アデノシンの代謝物のうち、血漿中ヒポキサンチン濃度は投与中わずかに上昇したが、血漿中キサンチンおよび尿酸濃度には投与中も影響は認められなかった。³⁾

2. 代謝及び尿中排泄

健常成人男子にアデノシンの 60~140 µg/kg/min を静脈内に 6 分間持続静脈内投与したところ、アデノシン及びその代謝物であるイノシン、ヒポキサンチン、キサンチン及び尿酸の尿中排泄量は投与前及び生理食塩液投与群と比べて変化は認められなかった。³⁾

〔臨床成績〕

臨床効果

1) 国内成績⁴⁾

本薬 120 μg/kg/min 6 分間持続静脈内投与による負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィと運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィとの虚血診断一致率を検討した 37 例における臨床成績は下表の通りであり、虚血診断の一致率は 97.3% (36/37) であった。

運動負荷心筋シンチグラフィとの虚血診断一致率
を検討した臨床試験成績

運動負荷 アデノシン負荷	虚血あり	虚血なし	合計
虚血あり	6	1	7
虚血なし	0	30	30
合計	6	31	37

なお、承認前の臨床試験での核種は²⁰¹Tl のみの成績である。

2) 外国成績⁵⁾

冠動脈疾患患者 213 例及び健常被験者 106 例 (計 319 例) に対し、本薬 140 μg/kg/min 6 分間持続静脈内投与による負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィ及び運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィを施行し、両負荷法による診断結果を比較した。アデノシン負荷と運動負荷について診断上の一致率は 88.8%, 82.8%であった。

また、冠動脈疾患患者 193 例における臨床成績は下表の通りであり、アデノシン負荷は運動負荷と同等であることが認められた。

冠動脈造影所見を (>75%狭窄を有意狭窄とした) 対照としたアデノシン負荷と運動負荷との診断能の比較 (米国臨床成績)

診断能 負荷方法	感度	特異度	診断精度
アデノシン	68.3% (82/120)	52.1% (38/73)	62.2% (120/193)
運動負荷	70.8% (85/120)	61.6% (45/73)	67.4% (130/193)

〔薬効薬理〕

1. 冠動脈血流量増加作用⁶⁾

麻酔犬においてアデノシンは、用量依存的に冠動脈血流量を増加させた。

2. 冠動脈拡張作用⁷⁾

麻酔犬においてアデノシンは、心外膜側、心内膜側ともに冠動脈を用量依存的に拡張させたが、その作用はより細い冠動脈ほど顕著であった。

3. 冠動脈狭窄下での心筋組織血流量に対する作用⁸⁾

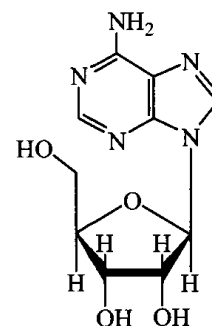
左冠動脈回旋枝を狭窄した麻酔犬において、アデノシンは、狭窄血管支配領域の心筋組織血流量をほとんど変化させなかったが、正常血管である左冠動脈前下行枝支配領域の心筋組織血流量を著明に増加させ、正常領域と狭窄血管支配領域との間で心筋組織血流量に有意な差を生じさせた。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：アデノシン (Adenosine)

化学名：6-Amino-9-β-D-ribofuranosyl-9H-purine

構造式：



分子式：C₁₀H₁₃N₅O₄

分子量：267.24

融点：233~238℃

性状：本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。酢酸(100)に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(99.5)及びエーテルにほとんど溶けない。

〔包装〕

アデノスキャン注 60mg (1 バイアル中 60mg 含有) 20mL
5 バイアル
アデノスキャン注 90mg (1 バイアル中 90mg 含有) 30mL
5 バイアル

〔主要文献〕

- 1) Klabunde RE. : Eur J Pharmacol. 93, 21-26, (1983)
- 2) Moser GH. ほか : Am J Physiol. 256, C799-C806, (1989)
- 3) 植松俊彦ほか : Br. J. Clin. Pharmacol. 50, 177-181, (2000)
- 4) 西村重敬ほか : 核医学 41 (2), 143-154, (2004)
- 5) Roger D. Blevins : 社内資料
- 6) 日高寿範ほか : Pharma Medica 21 (12), 121-128, (2003)
- 7) 矢田豊隆ほか : 臨床と研究 80 (8), 141-152, (2003)
- 8) 高木弘光ほか : Pharma Medica 21 (12), 161-167, (2003)

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

第一製薬株式会社 製品情報センター
〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1番8号
本社別館
電話：0120-189-861

販売元
第一製薬株式会社
東京都中央区日本橋三丁目14番10号

製造販売元
第一サントリーファーマ株式会社
東京都千代田区麴町五丁目7番地2